(12) NACH DEM VERTRAG ÜB. DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT A DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 2004/058224 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/28, 9/50, 9/48, B05B 13/02, A23L 1/00, 1/275
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011539
- (22) Internationales Anmeldedatum:

18. Oktober 2003 (18.10.2003)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

- (30) Angaben zur Priorität: 102 60 920.9 20. Dezember 2002 (20.12.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE). MEIER, Christian [DE/DE]; Kolbweg 35, 64297 Darmstadt (DE). ROTH, Erna [DE/DE]; Eberstädter Kirchstrasse 5, 64297 Darmstadt (DE).

- (74) Gemeinsamer Vertreter: RÖHM GMBH & CO. KG; Intellectual Property Management, Patente, Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- (54) Title: METHOD FOR PRODUCING PHARMACEUTICALS OR FOOD SUPPLEMENTS COMPRISING PIGMENTED POLYMER COATINGS
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIFORMEN ODER NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTELN MIT PIGMENTIERTEN POLYMERÜBERZÜGEN
- (57) Abstract: The invention relates to a method for producing pharmaceuticals or parts thereof or food supplements or parts thereof, by coating substrates with a film-forming coating agent containing a pigment which is incompatible with the coating agent. The invention also relates to appliances for carrying out said method, especially a drum coater, a mushroom mixer, a fluidised bed appliance or a spray sifter comprising multiple spray devices.
- (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon, durch Überziehen von Substraten mit einem filmbildenden Überzugsmittel, enthaltend ein mit dem Überzugsmittel unverträgliches Pigment. Die Erfindung betrifft weiterhin Gerätschaften zur Ausführung der Erfindung, insbesondere Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgerät oder Sprühsichter mit Mehrfachsprühvorrichtungen.



Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln mit pigmentierten Polymerüberzügen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln mit pigmentierten Polymerüberzügen.

Stand der Technik

Abletshauser C.B., beschreibt in "Film coating of pellets with insoluble polymers obtained in situ crosslinking in fluidized bed" in Journal of Controlled Release 27 (1993), S. 149 – 156, ein Verfahren, bei dem ein filmbildendes Polymer, Natrium-Alginat, in wäßriger Lösung und ein Vernetzungsmittel, z. B. eine CaCl₂-Lösung oder ein (Meth)acrylat-Copolymer mit tertiären Aminogruppen-Resten (EUDRAGIT E®), gleichzeitig aus zwei getrennten Spraydüsen auf wirkstoffhaltige Pellets aufgesprüht werden. Der Filmauftrag kann z. B. in einem Wirbelschichtgerät mit zwei darin installierten Sprühdüsen erfolgen. Das Verfahren ist gegenüber einem sequentiellen Auftrag beider Komponenten im Ergebnis annähernd gleichwertig, erbringt jedoch den Vorteil der Zeitersparnis.

WO 00/05307 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen bestehend aus (a) 35 - 98 Gew.-% eines Copolymers, bestehend aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren, die funktionelle tertiäre Ammoniumgruppen aufweisen und (b) 1 - 50 Gew.-% eines Weichmachers sowie 1 - 15 Gew.-%, eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 wobei die Komponenten (a), (b) und (c) mit

oder ohne Zusatz von Wasser und gegebenenfalls unter Zusatz eines pharmazeutischen Wirkstoffs und weiterer üblicher Zuschlagstoffe miteinander vermengt werden und das Überzugs- und Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen hergestellt wird, wobei das Copolymer (a) in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 - 40 µm eingebracht wird.

Als Zusatzstoffe können Pigmente eingearbeitet werden. In der Regel dispergiert man Aluminium- oder Eisenoxidpigmente. Übliche Einsatzmengen für Pigmente liegen zwischen 20 und 60 Gew.-%, bezogen auf die Polymermischung. Wegen des hohen Pigmentbindevermögens können jedoch auch Mengen bis zu 100 Gew.-% verarbeitet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt das Hinzufügen von Pigmenten in konzentrierter Form als Endschicht. Der Auftrag erfolgt als Pulver oder aus wäßriger Suspension mit 5 - 30 % Feststoffgehalt durch Sprühen. Die notwendige Menge ist niedriger als bei der Einarbeitung in die Polymerschicht und beträgt 0,1.- 2 % bezogen auf das Gewicht der Arzneiform.

Aufgabe und Lösung

WO 00/05307 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen. Weiterer übliche Zuschlagstoffe können zugegeben werden und das Überzugs- und Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen hergestellt werden.

Als Zusatzstoffe können werden unter anderem Pigmente angeführt. Diese lassen sich in der Regel mit den genannten Verfahrensweisen gut einarbeiten. Es hat sich jedoch gezeigt, daß in der Praxis bei der Einarbeitung von

Pigmenten, die mit dem Überzugsmittel unverträglich sind, Probleme beim Sprühauftrag auftreten können. Insbesondere kann es bereit kurze Zeit nach der Pigmentzugabe zu einer teilweisen Koagulation der Dispersion kommen. In Folge verstopfen die Sprühdüsen und das Auftragsverfahren muß unterbrochen werden.

Da bei Überzugsmitteln häufig Pigmente zu Einsatz kommen, wurde es als Aufgabe gesehen, das in WO 00/05307 beschriebene Verfahren so weiterzuentwickeln, daß ein Sprühauftrag auch unter Verwendung von Pigmenten als Zusatzstoffen sicher und effizient möglich wird.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

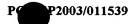
durch Überziehen von Substraten mit einem filmbildenden Überzugsmittel, enthaltend ein Pigment,

wobei das filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer mit kationischen oder anionischen Gruppen ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

das filmbildende Überzugsmittel und das Pigment zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare, unverträgliche Einzelportionen in Form einer Lösung, Suspension oder Dispersion vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen,



die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert versprühen können, wobei deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen gleichmäßig pigmentierten Filmüberzug ausbilden, wodurch die Arzneiform oder das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird.

Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem filmbildenden Überzugsmittel, enthaltend ein Pigment,

wobei das filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer mit kationischen oder anionischen Gruppen ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

das filmbildende Überzugsmittel und das Pigment zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare, unverträgliche Einzelportionen in Form einer Lösung, Suspension oder Dispersion vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen,

die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert versprühen können, wobei deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen gleichmäßig pigmentierten Filmüberzug ausbilden, wodurch die Arzneiform oder das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird.

Das filmbildende Überzugsmittel

Das filmbildende Überzugsmittel ist ein (Meth)acrylat-Copolymer mit kationischen oder anionischen Gruppen.

Das filmbildende Überzugsmittel liegt getrennt vom Pigment zunächst als flüssige, versprühbare, unverträgliche Einzelportionen bevorzugt in Form einer Lösung, oder Dispersion vor.

Das filmbildende Überzugsmittel ist eine Dispersion, z. B mit einem Feststoffgehalt von 10 bis 60, bevorzugt 15 bis 40 Gew.-%, enthaltend ein (Meth)acrylat-Copolymer. Die Dispersion stellt eine versprühbare Einzelportion dar, die bevorzugt kein Pigment enthält. Neben dem (Meth)acrylat-Copolymer können pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, wie z. B. Weichmacher, enthalten sein.

Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß die Dispersion, ohne daß eine Beeinträchtigung des erfindungsgemäßen Verfahrens damit verbunden sein muß, einen geringen Anteil der insgesamt zu verarbeitenden Pigmentmenge enthalten kann. Dies gilt insbesondere wenn die Menge so gering ist, daß keine

Unverträglichkeiten auftreten. Der Zusatz einer geringen z. B. auch löslichen Pigmentmenge, z. B weniger als 0,1 –10 Gew.% bezogen auf das Polymer, kann in Einzelfällen zur farbigen Kennzeichnung der Dispersion sinnvoll sein.

Das bevorzugt in der Dispersion enthaltene (Meth)acrylat-Copolymer setzt sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest zusammen.

Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Ammoniumgruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt. Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-(dimethly)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-(dimethly)propylmethacrylat, 3-Diethylamino-2,2-(dimethly)propylacrylat und Diethylamino-2,2-(dimethly)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Der Gehalt der Monomere mit tertiären Ammoniumgruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 20 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteile der C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure beträgt 70 - 30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein geeignetes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes handelsübliches (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen ist z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut (EUDRAGIT® E100, EUDRAGIT® E PO).

Die Copolymere können in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten werden. Sie können vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in geeignete Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die mittlere Teilchengröße der Pulver kann wie folgt bestimmt werden:

- Durch Luftstrahlsiebung zur einfachen Aufteilung des Mahlproduktes in wenige Fraktionen. Diese Methode ist in diesem Meßbereich etwas ungenauer als die Alternativen.
- Eine weitere gut geeignete Meßmethode ist die Laserbeugung zur Bestimmung der Korngrößenverteilung. Handelsübliche Geräte erlauben die Messung in Luft (Fa. Malvern S3.01 Partikelsizer) oder bevorzugt in flüssigen Medien (Fa. LOT, Galai CIS 1). Voraussetzung für die Messung in Flüssigkeiten ist, das sich das Polymer darin nicht löst oder die Teilchen auf eine andere Weise während der Messung verändern. Ein geeignetes Medium ist z. B. eine stark verdünnte (ca. 0,02%ige) wäßrige Polysorbat 80 Lösung.

 Mindestens 70, bevorzugt 90 % der Teilchen bezogen auf die Masse (Masseverteilung) k\u00f6nnen bevorzugt im Gr\u00f6\u00dfenbereich von 1 - 40 μm liegen.

Der mittlere Teilchendurchmesser muß im Bereich zwischen 1 und 40, bevorzugt zwischen 5 und 35, insbesondere zwischen 10 und 20 µm liegen.

Das Problem der Unverträglickeit besteht auch bei (Meth)acrylat-Copolymer mit anionischen Gruppen, insbesondere bei solchen mit vergleichsweise hohen Gehalten an Methacrylsäure-Resten.

Das (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. auch aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat bestehen und bevorzugt als Dispersion liegen (Typ EUDRAGIT® L30D-55).

Substrate

Die Substrate für pharmazeutische Anwendungen können Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Granulate, Tabletten, Pellets oder Kapseln sein. Diese können von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form sein.

Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm. Kapsel bestehen z. B. aus Gelatine, Stärke oder Cellulosederivaten.

Die Substrate können eine biologisch aktive Substanz (Wirkstoff) bis zu 95 % sowie weitere pharmazeutische Hilfsstoffe bis zu 99,9 Gew.-% enthalten.

Übliche Herstellungsverfahren sind direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln.

Neben dem Wirkstoff können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten sein, wie z. B. Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

Die Substrate enthalten in der Regel pharmazeutische Wirkstoffe oder Nahrunsgergänzungsstoffe, wie z. B. Ascorbinsäure.

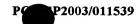
Wirkstoffe

Gebräuchliche Arzneistoffe sind in Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Biologisch aktive Substanzen:

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

- 1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
- 2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
- vom menschlichen oder tierischen K\u00f6rper erzeugte Wirkstoffe oder K\u00f6rperfl\u00fcssigkeiten zu ersetzen.



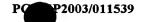
- 4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
- 5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe oder biologisch aktiver Substanzen, die vorzugsweise in überzogener Form verabreicht werden können.

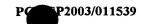
Diese pharmazeutisch aktiven Substanzen können einer oder mehrerer Wirkstoffklassen angehören, wie ACE-Hemmer, Adrenergika, Adrenocortikosteroide, Aknetherapeutika, Aldose-Reduktase-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten, Alpha-Glucosidasehemmer, Alpha 1- Antagonisten, Mittel gegen Alkoholabusus, Aminosäuren, Amöbizide, Anabolika, Analeptika, Anaesthetika-Zusätze, Anaesthetika (nicht inhalativ), Anaesthetika (lokal), Analgetika, Androgene, Anginatherapeutika, Antagonisten, Antiallergika, Antiallergika wie PDE-Hemmer, Antiallergika zur Asthmabehandlung, Weitere Antiallergika (z.B. Leukotrienantagonisten, Antianämika, Antiandrogene, Antianxiolytika, Antiarthritika, Antiarrhythmika, Antiatheriosklerotika, Antibiotika, Anticholinergika, Anticonvulsiva, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika, Antidiuretika, Antidots, Antiemetika, Antiepileptika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antihelmintika, Antihistaminika, Antihypotensiya, Antihypertensiva, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantien, Antimykotika, Antiöstrogene, Antiöstrogene (Nicht-Steroide), Antiparkinson-Mittel, Antiphlogistika, Antiproliferative Wirkstoffe, Antiprotozoen Wirkstoffe, Antirheumatika, Antischistosomizide, Antispasmolytika, Antithrombotika, Antitussiva, Appetitzügler, Arteriosklerosemittel, Bakteriostatika, Betablocker,

Betarezeptorenblocker, Bronchodilatoren, Carboanhydrase-Hemmer, Chemotherapeutika, Choleretika, Cholinergika, Cholinergische Agonisten, Cholinesterase-Hemmer, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa, Diuretika, Ektoparasitizide, Emetika, Enzyme, Enzym-Hemmer, Enzyminhibitoren, Wirkstoffe gegen Erbrechen, Fibrinolytika, Fungistatika, Gichtmittel, Glaukomtherapeutika, Glucocorticoide, Glucocortikosteroide, Hämostatika, Herzglykoside, Histamin H2-Antagonisten, Hormone und deren Hemmstoffe, Immuntherapeutika, Kardiotonika, Kokkidiostatika, Laxantien, Lipidsenker, Magen-Darmtherapeutika, Malariatherapeutika, Migränemittel, Mikrobiozide, Morbus Crohn, Metastasenhemmer, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Motilitätssteigernde Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Neuroleptika, Wirkstoffe zur Behandlung der Oestrogene, Osteoporose, Otologika, Parkinsonmittel. Phytopharmaka, Protonenpumpenhemmer, Prostaglandine, Wirkstoffe zur Behandlung der benignen Prostatahyperblasie, Wirkstoffe zur Behandlung des Pruritus, Psoriasis Wirkstoffe, Psychopharmaka, Radikalfänger, Renin-Antagonisten, Schilddrüsentherapeutika, Wirkstoffe zur Behandlung von Seborrhoe, Wirkstoffe gegen Seekrankheit, Spasmolytika, alpha- und beta-Sympatomimetika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tranquilizer, Ulkustherapeutika, Weitere Ulkustherapeutika, Mittel zur Behandlung der Urolithiasis, Virustatika, Virustatika, Vitamine, Zytokine, Wirkstoffe für die Kombinationstherapie mit Zytostatika, Zytostatika.

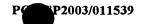
Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Acetylsalicylsäure, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, Adenosylmethionin, Adrenalin und Adrenalinderivate, Alemtuzumab, Allopurinol, Almotriptan, Alosetron, Alprostadil, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Amoxicillin, 5-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Anastrozol, Androgen und Androgenderivate, Atenolol, Atorvastatin, Azathioprin, Azelainsäure, Barbitursäurederivate, Balsalazid, Beclomethason, Benzodiazepine, Betahistin.



Bezafibrat, Bicalutamid, Bimatoprost, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin, Bupropion, Butizin, Calciumantagonisten, Calciumsalze, Candesartan, Capecitabin, Captopril, Carbamazepin, Caspofungin, Cefadroxil, Cefalosporine. Cefditoren, Cefprozil, Celetoxib, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ciclosporin, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Codein, Coffein, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cotrimoxazol, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desipramin, Desogestrel, Desonid, Disoproxil, Diazepam und Diazepamderivate, Dihydralazin, Diltiazem, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid. Dimeticon, Dipyridarnoi, Domperidon und Domperidanderivate, Donepzil, Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Diclofenac, Divalproex, Drospirenon, Econazol, Emtricitabin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Eprosartan, Esomeprazol, Estrogen und Estrogenderivate. Ethenzamid, Ethinöstradiol, Etofenamat, Etofibrat, Etofyllin, Etonorgestrel, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Fexofenadin, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Flupirtin, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Frovatriptan, Furosemid, Fusidinsäure, Galantamin, Gallopamil, Ganciclovir. Gemfibrozil, Gentamicin, Gestagen und Gestagenderivate, Ginkgo, Glibenclamid, Glucagon, Glucitol und Glucitolclerivate, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glykosidantibiotika, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate. Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Gyrasehemmer, Halofantrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate. Herzglykoside, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Hydroxyomeprazol, Hydroxyzin, Ibuprofen, Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone, Irinotecan, Isoconazol, Isoprenalin, Itraconazol, Ivabradine, Jod und Jodderivate, Johanniskraut, Kaliumsalze, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen.

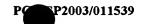


Lacidipin, Lansoprazol, Letrozol, Levodopa, Levomethadon, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepramin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Magnesiumsalze, Makrolidantibiotika, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methadon, Methotrexat, Methylnaloxon, Methylnaltrexone, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Modafinil, Moexipril, Morphinane, Morphin und Morphinderivate. Mutterkornalkaloide, Nalbuphin, Naloxon, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, neramexan, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nesiritid, Nisoldipin, Norfloxacin. Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Orlistat, Oseltamivir, Oxaceprol. Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Peginterferon, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin. Pentoxifyllin, Peptidantibiotika, Perindopril, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Phenytoin, Phenothiazine, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Ranolazine, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Riluzole, Risedronat, Risperidon. Ritonavir, Ropinirol, Rosiglitazon, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rosuvastatin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salicylate, Salmeterol, Schilddrüsenhormone, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Sildenafil, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam.



Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Tadalafil, Taliolol, Talsaclidin, Tamoxifen, Tazaroten, Tegaserod, Temazepam, Teniposid, Tenofovir, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Testosteron und Testosteronderivate, Tetracycline, Tetryzolin. Theobromin, Theophyllin, Theophyllinderivate, Trypsine, Thiamazol, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propionsaurederivate, Ticlopidin, Tilidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiropramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid. Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topiramat, Topotecan, Torasemid, , Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Trapidil, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluperidol, Trifluridin, Trimetazidine, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin, Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin Ursodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valdecoxib, Valganciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vardenafil, Vecuroniumchlorid, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Warfarin, Xantinolnicotinat, Xipamid. Zafirlukast, Zalcitabin, Zanamivir, Zidovudin, Ziprasidon, Zoledronsäure, Zolmitriptan, Zolpidem, Zoplicon, Zotepin und dergleichen.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

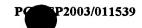


Pigmente

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente sind insbesondere solche Pigmente, die wenn sie der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion direkt zugesetzt werden, z. B. durch Einrühren, in üblichen Anwendungsmengen von z. B. 20 bis 400 Gew.-% bezogen auf das Trockengewicht des (Meth)acrylat-Copolymeren zur Destabilisierung der Dispersion, Koagulation, zu Entmischungserscheinungen oder ähnlich unerwünschten Effekten führen. Weiterhin sind die zu verwendenden Pigmente natürlich nicht toxisch und für pharmazeutische Zwecke und/oder für die Verwendung in Nahrungsmittelergänzungsstoffen geeignet.

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente können z. B.
Aluminiumoxidpigmente sein. Unverträgliche Pigmente sind insbesondere
Gelborange S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), Indigocarmin (E132, C.I.
73015, FD&C Blue 2), Tartrazin (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau
4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), Chinolingleb (E 104, C.I.
47005, FD&C Yellow 10), Eryrthrosin (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3),
Azorubin (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), Amaranth (E 123, C. I. 16185,
FD&C Red 2), Brilliantsäuregrün (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S)

Das Pigment liegt in Form einer versprühbaren Einzelportion, insbesondere getrennt von (Meth)acrylat-Copolymer vor. Bevorzugt ist kein (Meth)acrylat-Copolymere enthalten. Bevorzugt liegt das Pigment alleine oder zusammen mit dem Trennmittel suspendiert in Wasser, z. B. in einer Konzentration von 5 bis 40 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge vor. Die Pigmentsuspension kann zusätzlich pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, wie z. B. Weichmacher oder Dispergierhilfsmittel, z. B. Mg-Stearat, Talkum oder gefällte Kieselsäure (Syloid) enthalten. Es ist prinzipiell auch möglich, das



Pigment in einem organischen Lösemittel, z. B. Ethanol, Aceton oder Isopropanol, zu dispergieren. Auch in diesem Fall können weitere Hilfsstoffe enthalten sein.

Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß die das Pigment enthaltene versprühbare Einzelportion, ohne daß eine Beeinträchtigung des erfindungsgemäßen Verfahrens damit verbunden sein muß, einen geringen Anteil, z. B. 0,1 –10 Gew.% des insgesamt zu verwendenden (Meth)acrylat-Copolymeren enthalten kann.

Sprühvorrichtung

Als Sprühvorrichtung können solche mit zwei oder mehreren Zweistoffdüsen oder eine oder mehreren Dreistoffdüsen eingesetzt bzw. verwendet werden.

Bei einer Zweistoffdüse oder einer Dreistoffdüse ist jeweils eine der Düsenöffnungen für Druckluft zur Zerstäubung der gleichzeitig versprühten Flüssigkeit belegt. Die weitere bzw. die beiden weiteren Sprühdüsen dienen zum Ausstoß des jeweiligen filmbildenden Überzugsmittels. Zur Ausführung des Verfahrens benötigt man daher entweder zumindest zwei Zweistoffdüsen, wobei je eine das erste filmbildende Überzugsmittel und die Flüssigkeit mit der weiteren Substanz versprüht oder eine Dreistoffdüse, die beide gleichzeitig versprüht.

Die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten lassen sich unabhängig voneinander durch die Einstellung von Parametern wie z. B. der Pumpenleistungen bzw. den Sprühdruck und/oder die Luftfördermengen beeinflussen. Im Prinzip können die Einstellungen der Sprühvorrichtungen manuell, während des Sprühvorgangs vorgenommen werden. Um

reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist es bevorzugt die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten beeinflussenden Parameter mittels festgelegter Programme z. B. auf elektronischem Wege zu steuern bzw. zu regeln.

Beispiele für handelsübliche Sprühvorrichtungen sind z. B. die Sprühpistole Pilot SIL XII, (Zweifach-Zweistoffdüse; Hersteller Fa. Walther, Wuppertal, Deutschland), das Modell "Concentric Dual-Feed Nozzle" (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. ShinEtsu, Japan) oder Modell 946-S15 (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. Düsen Schlick GmbH, D-96253 Untersiemau, Deutschland).

Sprühauftrag

Der Sprühauftrag erfolgt mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen.

Das filmbildende Überzugsmittel und das Pigment liegen zunächst voneinander getrennt als versprühbare Einzelportionen vor und werden gleichzeitig so versprüht, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Versprühen vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen der enthaltenen Flüssigkeit einen gleichmäßig pigmentierten Filmüberzug ausbilden.

Der den Sprühnebel erzeugende Luftdruck liegt zwischen 0,5 und 3 bar, bevorzugt zwischen 1 und 2 bar. Nur in seltenen Fällen einer gegenüber Wasser deutlich erhöhten Viskosität einer oder beider Sprühflüssigkeiten kann es erforderlich sein den Sprühdruck weiter zu erhöhen.

Die Sprühgeschwindigkeit der beiden Einzelkomponenten kann unterschiedlich sein und hängt stark von der Chargengröße, der individuellen Rezeptur und der durch den Luftdurchsatz bestimmten Trockenkapazität des verwendeten Gerätes ab. In der Regel liegt die Summe der Sprühgeschwindigkeiten der beiden Flüssigkeiten bei 1 bis 15 g/kg Kerne x min, bevorzugt bei 5 bis 10 g/kg Kerne x min).

Die während des Sprühens einzuhaltende Produkttemperatur hängt von der Rezeptur der verwendeten Einzelkomponenten ab und den dadurch bestimmten Eigenschaften des Filmbildners. Als Richtwerte gelten 15 bis 50°C, bevorzugt 20 bis 40°C, besonders bevorzugt 25 bis 35°C.

Details zu den Verfahren, Gerätschaften etc. sind den gängigen Lehrbüchern zu entnehmen, z. B.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim Beerfield Beach/Florida Basel.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), insbesondere Kapitel 15 und 16, S. 626 - 642.
- Gennaro, A.,R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, S. 1567 - 1573.
- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

<u>Die Verfilmung erfolgt durch Trocknung bevorzugt während des Sprühauftrags</u>. Der notwendige Energieeintrag für das Verdampfen des Wassers kann durch die beheizte Prozeßluft, Mikrowellen oder andere Strahlung, ggf. auch im Vakuum erfolgen.

Der Sprühauftrag kann z. B. in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgen.

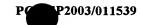
Der Sprühauftrag kann mittels von Hand geführter Sprühvorrichtungen erfolgen. Bessere und reproduzierbarere Resultate werden jedoch meist mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erzielt, so daß diese bevorzugt sind.

Gerätschaften

Besonders bevorzugt zur Ausführung eines Verfahrens sind Trommelcoater, Dragierlkessel, Wirbelschichtgeräte oder Sprühsichter, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere, insbesondere fest installierte, Dreistoffdüsen.

<u>Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon</u>
Mittel des erfindungsgemäßen Verfahrens sind pigmentierte Arzneiformen oder
Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon herstellbar bzw. erhältlich.

Die Pigmente werden dabei während des Sprühauftrags in Bruchteilen von Sekunden in die Polymermatrix eingeschlossen, die durch das praktisch gleichzeitige gehende Abdampfen des Wassers unmittelbar entsteht. Die versprühten Einzelportionen werden dabei während des Sprühauftrags in Bruchteilen von Sekunden miteinander vermischt und bilden durch das praktisch gleichzeitige einhergehende Abdampfen des Wassers oder



Lösungsmittels eine Polymermatrix auf der Oberfläche der Substrate. Die erhaltene molekulare Matrixstruktur ist daher neu.

Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Propylenglykol, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat, Fettsäuren und deren Ester und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Die Einsatzmengen liegen zwischen 1 und 35, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Trockenstellmittel (Antihaftmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

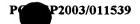
Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

<u>Trennmittel</u> (Formtrennmittel)

Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachse und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Stearinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Weitere Hilfsstoffe: Hier sind z. B, Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.



BEISPIELE

EUDRAGIT® E PO ist ein Copolymer aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, und Dimethylaminoethylmethacrylat in Verhältnis 25 : 25 : 50 mit einer mittleren Teilchengröße von 15 μ m.

Beispiel 1:

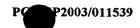
Die Mischung einer Sprühsuspension aus einer EUDRAGIT® E-Dispersion, gebildet aus 57,0 g EUDRAGIT® E PO, 4,0 g Natriumlaurylsulfat, 8,55 g Dibutylsebakat und 278,5 g Wasser koaguliert kurz nach dem Einrühren einer Pigmentsuspension bestehend aus 57,0 g Talkum, 17,0 g Aluminiumpigment gelborange, 34,0 g Titandioxid und 432,0 g Wasser. Ein Sprühauftrag der Mischung ist nicht möglich, weil die Sprühdüse verstopft.

Beispiel 2:

Aus 57,0 g EUDRAGIT® E PO, 4,0 g Natriumlaurylsulfat, 8,55 g Dibutylsebakat und 278,5 g Wasser wird durch Rühren bei Raumtemperatur eine filmbildende Dispersion hergestellt. (Polymerdispersion).

Aus 57,0 g Talkum, 17,0 g Aluminiumpigment gelborange, 34,0 g Titandioxid und 432,0 g Wasser wird bei Raumtemperatur mittels Homogenisator (Ultra Turrax) eine feinteilige Suspension hergestellt (Pigmentsuspension).

Beide Flüssigkeiten werden über Schlauchpumpen den Düsenköpfen einer doppelten Mehrstoffdüse, z.B. Walther Pilot SIL XII, zugeführt und zerstäubt, so dass sich die Nebel der EUDRAGIT[®] E-Dispersion und der Pigmentsuspension unmittelbar nach dem Düsenausgang vermischen. Der Überzugsprozess wird auf 3 kg Placebotabletten (Durchmesser 10 mm) in



einem konventionellen Dragierkessel (35 cm Durchmesser) unter Zuführung von Warmluft durchgeführt. Die Tablettenbetttemperatur wird bei ca. 30°C gehalten. Der Sprühdruck beider Köpfe wurde auf ca. 1 bar eingestellt. Der Sprühprozess dauerte ca. 60 min.

Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, glänzend pigmentierte Filme.

Beispiel 3:

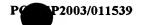
Die Mischung einer Sprühsuspension aus einer EUDRAGIT® E-Dispersion gebildet aus 114,0 g EUDRAGIT® E PO, 8,0 g Natriumlaurylsulfat,17,1 g Dibutylsebakat und 556,9 g Wasser koaguliert kurz nach dem Einrühren einer Pigmentsuspension bestehend aus 34,2 g Magnesiumstearat, 17,1 g Cochenillerotlack, 28,5 g Titandioxid und 319,2 g Wasser. Ein Sprühauftrag der Mischung ist nicht möglich, weil die Sprühdüse verstopft.

Beispiel 4:

Aus 114,0 g EUDRAGIT® E PO, 8,0 g Natriumlaurylsulfat, 17,1 g Dibutylsebakat und 556,9 g Wasser wird durch Rühren bei Raumtemperatur eine filmbildende Dispersion hergestellt. (Polymerdispersion).

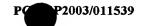
Aus 24,2 g Magnesiumstearat, 17,1 g Cochenillerotlack, 28,5 g Titandioxid und 319,2 g Wasser wird bei Raumtemperatur mittels Homogenisator (Ultra Turrax) eine feinteilige Suspension hergestellt (Pigmentsuspension).

Beide Flüssigkeiten werden über Schlauchpumpen den Düsenköpfen einer doppelten Mehrstoffdüse, z.B. Walther Pilot SIL XII, zugeführt und zerstäubt, so dass sich die Nebel der EUDRAGIT® E-Dispersion und der Pigmentsuspension unmittelbar nach dem Düsenausgang vermischen. Der Überzugsprozess wird auf 3 kg Placebotabletten (Durchmesser 10 mm) in



einem konventionellen Dragierkessel (35 cm Durchmesser) unter Zuführung von Warmluft durchgeführt. Die Tablettenbetttemperatur wird bei ca. 30°C gehalten. Der Sprühdruck beider Köpfe wurde auf ca. 1 bar eingestellt. Der Sprühprozess dauerte ca. 74 min.

Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, glänzend pigmentierte Filme.



PATENTANSPRÜCHE

 Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem filmbildenden Überzugsmittel, enthaltend ein Pigment,

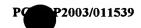
wobei das filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer mit kationischen oder anionischen Gruppen ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

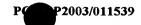
das filmbildende Überzugsmittel und das Pigment zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare, unverträgliche Einzelportionen in Form einer Lösung, Suspension oder Dispersion vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert versprühen können, wobei deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen gleichmäßig pigmentierten Filmüberzug ausbilden, wodurch die Arzneiform oder das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird.



- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das (Meth)acrylat-Copolymer aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest besteht.
- 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat besteht.
- 4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Tabletten, Granulate, Pellets oder Kapseln sind.
- Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigment ein Aluminiumpigment ist.
- 6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigment Gelborange S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), Indigocarmin (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), Tartrazin (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), Chinolingelb (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), Eythrosine (E 127, C.I 45430, FD&C Red 3), Azorubin (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), Amaranth (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2), Brilliantsäure Grün (E142, C.I. 44090, FD&C Green S) ist.



- 7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Sprühvorrichtung zwei oder mehrere Zweistoffdüsen oder eine oder mehrere Dreistoffdüsen eingesetzt werden.
- Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgt.
- 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erfolgt.
- 10. Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon, herstellbar nach einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9.
- 11. Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon, herstellbar nach einem Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Tabletten, Granulate, Pellets, Kapseln, Sachets und Trockensäfte handelt.
- 12. Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den Überzug und dem Substrat eine Isolierschicht befindet.
- 13. Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, die Isolierschicht aus einem neutralen Polymer besteht.

- 14. Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgerät oder Sprühsichter, geeignet zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere Dreistoffdüsen.
- 15. Verwendung einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9.



Internation No PCT/EP 03/11539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/28 A61K9/50
A23L1/275

A61K9/48

B05B13/02

A23L1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K B05B A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fisids searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

Category 6	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 05307 A (ROTH ERNA ; MEIER CHRISTIAN (DE); ROEHM GMBH (DE); PETEREIT HANS UL) 3 February 2000 (2000-02-03) cited in the application Seiten 3-4, 10-13, 18, 19, 29-32 claims 1-3	1-15
Α	US 4 433 076 A (OSTERWALD HERMANN ET AL) 21 February 1984 (1984-02-21) column 1; examples 1-5	1-15
X	ABLETSHAUER C. B.: "Film coating of pellets with insoluble polymers obtained in situ crosslinking in fluidized bed" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, no. 27, 1993, pages 149-156, XP009025431 cited in the application Seiten 150, 152, 155	1-15
	-/	

Further documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.
Special categories of cited documents: A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E" earlier document but published on or after the International filling date "L" document which may throw doubts on priority claim(e) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filling date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the International filling date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention." "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken atone. "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 26 February 2004	Date of mailing of the international search report 03/03/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kardas-Llorens, E





		PCT/EP 03/11539		
C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	US 5 292 522 A (PETEREIT HANS-ULRICH ET AL) 8 March 1994 (1994-03-08) column 6, line 3-33; claim 5; example 5	1-15		
A	US 4 705 695 A (DREHER DIETER ET AL) 10 November 1987 (1987-11-10) Absatz 2,6,7 examples 2,6,7	1-15		
A	EP 0 519 870 A (SPIRIG AG) 23 December 1992 (1992-12-23)	1-13,15		
X	page 4, line 35-38; claims 20,21 page 4 -page 7; claim 12	14		
A	DE 39 21 403 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 8 February 1990 (1990-02-08)	1-13,15		
X	Seiten 150, 152, 155	14		
A	GB 1 444 890 A (SHINETSU CHEMICAL CO) 4 August 1976 (1976-08-04) page 1, line 9-16; claims 1,3 page 2, line 80-86 page 3	1-15		
X	GB 1 576 075 A (UNION CARBIDE AUSTRALIA) 1 October 1980 (1980-10-01) Alle Zeichen claim 1	14		
X	EP 1 240 826 A (WISSLER ERHARD) 18 September 2002 (2002-09-18) paragraph '0001!; claim 1	14		
X	US 6 378 789 B1 (SEAMAN JR CHARLES E ET AL) 30 April 2002 (2002-04-30) column 1, line 48-50; claim 1	14		

macrimation on patent family members

Internation Application No PCT/EP 03/11539

				PCT/EP C	
Patent document sited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0005307	Α	03-02-2000	DE	19918435 A1	27-01-2000
			AT	230426 T	15-01-2003
			AU	4781599 A	14-02-2000
		•	BR	9912353 A	17-04-2001
			CA	2338750 A1	03-02-2000
			CN	1307613 T	08-08-2001
			DE	59903917 D1	06-02-2003
			WO	0005307 A1	03-02-2000
			EP	1098935 A1	16-05-2001
			ËS	2190226 T3	16-07-2003
			JP	2002521393 T	16-07-2002
			PL	345581 A1	17-12-2001
			SK	792001 A3	07-01-2002
			TR		
				200100196 T2	21-06-2001
			US	2003220413 A1	27-11-2003
			US	6624210 B1	23-09-2003
US 4433076	A	21-02-1984	DE CH	3049179 A1 650923 A5	29-07-1982 30-08-1985
			JP	57130924 A	13-08-1982
US 5292522	Α	08-03-1994	DE At	3920082 A1 93386 T	07-03-1991
					15-09-1993
			DD	295086 A5	24-10-1991
			DE	59002445 D1	30-09-1993
			EP	0403959 A1	27-12-1990
			HU	64865 A2	28-03-1994
			JP	2960482 B2	06-10-1999
			JP	3031218 A	12-02-1991
US 4705695	Α	10-11-1987	DE	3421860 A1	02-01-1986
		•	DE	3426587 A1	30-01-1986
			AT	60230 T	15-02-1991
			CS	8503605 A2	15-03-1988
			DD	233940 A5	19-03-1986
			DE	3581428 D1	28-02-1991
			EP	0164669 A2	18-12-1985
			HU	39086 A2	28-08-1986
			HU	204188 B	30-12-1991
			JP	61001624 A	07-01-1986
EP 0519870	Α	23-12-1992	EP	0520119 A1	30-12-1992
			AT	142490 T	15-09-1996
			CA	2071319 A1	18-12-1992
			DE	59207094 D1	17-10-1996
			DK	519870 T3	13-01-1997
			EP	0519870 A1	23-12-1992
			US	5711967 A	27-01-1998
	А	08-02-1990	HU	52965 A2	28-09-1990
DE 3921403			ΑT	400297 B	27-11-1995
DE 3921403			ΑT	159989 A	15-04-1995
DE 3921403				678917 A5	29-11-1991
DE 3921403			CH	OLOSIL WO	
DE 3921403			CH DE	3921403 A1	08-02-1990
DE 3921403				3921403 A1 2633517 A1	
DE 3921403			DE	3921403 A1 2633517 A1	08-02-1990
DE 3921403			DE FR	3921403 A1	08-02-1990 05-01-1990



el Applicatio

mormation on patent family members

PCT/EP 03/11539

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	. Publication date
DE 3921403	1	NL	8901655 A	16-01-1990
GB 1444890	A 04-08-1976	JP	50160418 A	25-12-1975
		JP	56024648 B	08-06-1981
		JP	51029220 A	12-03-1976
		AT	342204 B	28-03-1978
		AT	482175 A	15-07-1977
		AU	499055 B2	05-04-1979
		AU	8234375 A	06-01-1977
		BE	830570 A1	16-10-1975
		DE	2528190 A1	15-01-1976
		DK	282975 A ,	B 25-12-1975
		ES	438635 A1	16-02-1977
		FR	2276108 A1	23-01-1976
		ΙT	1039321 B	10-12-1979
		NL	7507511 A	30-12-1975
		SE	7506993 A	29-12-1975
GB 1576075	A 01-10-1980	AU	509400 B2	08-05-1980
		AU	2413377 A	12-10-1978
		DE	2716091 A1	20-10-1977
•		JP	54090451 A	18-07-1979
		NZ	183857 A	24-10-1980
EP 1240826	A 18-09-2002	EP	1240826 A2	18-09-2002
US 6378789	B1 30-04-2002	AU	6811901 A	11-12-2001
		CA	2410870 A1	06-12-2001
		EP	1286782 A2	05-03-2003
		JP	2003534899 T	25-11-2003
		WO	0191910 A2	06-12-2001

sales Aktenzeichen PCT/EP 03/11539

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/28 A61K9/50 A61K9/48 A23L1/275

B05B13/02 A23L1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchlerter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K B05B A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
x	WO 00 05307 A (ROTH ERNA ; MEIER CHRISTIAN (DE); ROEHM GMBH (DE); PETEREIT HANS UL) 3. Februar 2000 (2000-02-03) in der Anmeldung erwähnt Seiten 3-4, 10-13, 18, 19, 29-32 Ansprüche 1-3	1–15
A	US 4 433 076 A (OSTERWALD HERMANN ET AL) 21. Februar 1984 (1984-02-21) Spalte 1; Beispiele 1-5	1-15
X	ABLETSHAUER C. B.: "Film coating of pellets with insoluble polymers obtained in situ crosslinking in fluidized bed" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, Nr. 27, 1993, Seiten 149-156, XP009025431 in der Anmeldung erwähnt Seiten 150, 152, 155	1–15

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	X Siehe Anhang Patentiamille
ausgeführt) "O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussteltung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Ammeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, eondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichung nie dieser Veröffentlichung debracht wird und diese Verbindung die einen Fachmann nahellegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlüsses der Internationalen Recherche 26. Februar 2004	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichte 03/03/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europälisches Patentarnt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl,	Bevollmächtigter Bediensteter
Fax: (+31-70) 340-3016	Kardas-Liorens, E



Internal ples Aktenzeichen
PCT/EP 03/11539

		/EP 03/11539
	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	·
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, sowelt erforderlich unter Angabe der In Betracht kommenden T	eile Betr. Anspruch Nr
Α	US 5 292 522 A (PETEREIT HANS-ULRICH ET AL) 8. März 1994 (1994-03-08) Spalte 6, Zeile 3-33; Anspruch 5; Beispiel 5	1-15
A	US 4 705 695 A (DREHER DIETER ET AL) 10. November 1987 (1987-11-10) Absatz 2,6,7 Beispiele 2,6,7	1-15
A	EP 0 519 870 A (SPIRIG AG) 23. Dezember 1992 (1992-12-23)	1-13,15
X	Seite 4, Zeile 35-38; Ansprüche 20,21 Seite 4 -Seite 7; Anspruch 12	14
Α	DE 39 21 403 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 8. Februar 1990 (1990–02–08)	1-13,15
X	Seiten 150, 152, 155	14
A	GB 1 444 890 A (SHINETSU CHEMICAL CO) 4. August 1976 (1976-08-04) Seite 1, Zeile 9-16; Ansprüche 1,3 Seite 2, Zeile 80-86 Seite 3	1-15
X	GB 1 576 075 A (UNION CARBIDE AUSTRALIA) 1. Oktober 1980 (1980-10-01) Alle Zeichen Anspruch 1	14
X	EP 1 240 826 A (WISSLER ERHARD) 18. September 2002 (2002-09-18) Absatz '0001!; Anspruch 1	14
X	US 6 378 789 B1 (SEAMAN JR CHARLES E ET AL) 30. April 2002 (2002-04-30) Spalte 1, Zeile 48-50; Anspruch 1	14



Internation s Aktenzelchen
PCT/EP 03/11539

						FUI/EP	03/11539
ngetührtes	herchenbericht s Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO O	005307	Α	03-02-2000	DE	19918435		27-01-2000
				ΑT	230426	T	15-01-2003
				AU	4781599	A	14-02-2000
				BR	9912353	A	17-04-2001
				CA	2338750	A1	03-02-2000
				CN .	1307613	3 T	08-08-2001
				DE	59903917	' D1	06-02-2003
				WO	0005307	/ A1	03-02-2000
				EP	1098935	A1	16-05-2001
				ES	2190226	5 T3	16-07-2003
				JP	2002521393		16-07-2002
				PL	345581	A1	17-12-2001
			•	SK	792001		07-01-2002
				TR	200100196		21-06-2001
				US	2003220413		27-11-2003
				US	6624210) B1	23-09-2003
115 4	433076	Λ	21_02_1004	D.C.	201017		20 07 1000
US 4	4330/0	A	21-02-1984	DE	3049179		29-07-1982
				CH	650923 57130924		30-08-1985
				JP	5/130924	+ A	13-08-1982
US 5	292522	A	08-03-1994	DE	3920082	2 A1	07-03-1991
	-	. •		ĀŢ	93386		15-09-1993
				DD	295086		24-10-1991
				DE	5900244!		30-09-1993
				ĒΡ	0403959		27-12-1990
				Η̈́U	6486		28-03-1994
				JP	296048		06-10-1999
				JΡ	3031218		12-02-1991
110 /		Α	10-11-1987	DE	3421860		02_01_1006
uo 4	77 03033	^	10-11-120/				02-01-1986
				DE AT	3426587 60230		30-01-1986 15-02-1991
				CS	850360!	5 42	15-02-1991 15-03-1988
				DD	23394		19-03-1986
				DE	358142		28-02-1991
				EP	0164669		18-12-1985
				HU	3908		28-08-1986
				HU	20418		30-12-1991
	•			JP	6100162		07-01-1986
						· /\ 	
EP 0	519870	Α	23-12-1992	EP	052011		30-12-1992
		•		AT	14249		15-09-1996
	•			CA	207131		18-12-1992
				DE	5920709		17-10-1996
				DK	51987		13-01-1997
				EP	051987		23-12-1992
				US	571196	7 A	27-01-1998
	3921403	Α	08-02-1990	HU	5296	5 A2	28-09-1990
DF 3		П	OU UL 1990	AT ·	40029		27-11-1995
DE 3				Α̈́Τ	15998		15-04-1995
DE 3					1,1771	- r.	
DE 3							20-11-1001
DE 3				CH	67891	7 A5	29-11-1991 08-02-1990
DE 3				CH DE	67891 392140	7 A5 3 A1	08-02-1990
DE 3				CH DE FR	67891 392140 263351	7 A5 3 A1 7 A1	08-02-1990 05-01-1990
DE 3				CH DE FR GB	67891 392140 263351 222014	7 A5 3 A1 7 A1 2 A ,B	08-02-1990 05-01-1990 04-01-1990
DE 3				CH DE FR	67891 392140 263351	7 A5 3 A1 7 A1 2 A ,B 7 B	08-02-1990 05-01-1990



Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören



25-11-2003 06-12-2001

International Aktenzeichen
PCT/EP 03/11539

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument Mitglied(er) der Patentfamilie Datum der Veröffentlichung Datum der Veröffentlichung NL . DE 3921403 Α 8901655 A 16-01-1990 04-08-1976 JP GB 1444890 A 50160418 A 25-12-1975 JP 56024648 B 08-06-1981 JP 51029220 A 12-03-1976 28-03-1978 **AT** 342204 B 15-07-1977 AT 482175 A AU 499055 B2 05-04-1979 AU 8234375 A 06-01-1977 BE 830570 A1 16-10-1975 DE 2528190 A1 15-01-1976 DK 282975 A ,B 25-12-1975 ES 438635 A1 16-02-1977 FR 2276108 A1 23-01-1976 IT 1039321 B 10-12-1979 NL 7507511 A 30-12-1975 SE 7506993 A 29-12-1975 AU GB 1576075 Α 01-10-1980 509400 B2 08-05-1980 AU 2413377 A 12-10-1978 DE 20-10-1977 2716091 A1 JP 54090451 A 18-07-1979 NZ 183857 A 24-10-1980 18-09-2002 EP 18-09-2002 1240826 A2 EP 1240826 Α **B1** 30-04-2002 ΑU 6811901 A 11-12-2001 US 6378789 CA 2410870 A1 06-12-2001 EP 1286782 A2 05-03-2003

JP

WO

2003534899 T

0191910 A2